

抗生物質の腔内投与に関する実験的並びに臨床的研究

昭和34年11月28日 受付

信州大学医学部産婦人科学教室 (主任: 岩井正二教授)

高 橋 和 雄

Experimental and Clinical Studies on the Vaginal Application of the Antibiotics

Kazuo Takahashi

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. S. Iwai)

緒 言

腔内に投与された物質が体内に吸収されることは、すでに古くから沃度カリ、メチレンブラウ其他の色素を用いた実験や経腔免疫成立の事実によつて明らかにされており、臨床的には諸種の月経異常に対して卵胞ホルモンを腔内に投与する治療法がひろく行われたこともあり、最近抗生物質を錠剤或は坐薬の形態で腔内に用いる機会が極めて多くなつた。実地上には腔内微生物の抑圧を目的として使用することが多いのであるが、吸収の如何によつては内性器その他の感染にも効果が期待され、定量的測定が容易であるため腔の吸収能力を知る上からも、腔内投与時の血中濃度或は隣接臓器組織内濃度の状態を知ることは興味のあるところである。

従来も、使用抗生物質の血中出現については幾多の報告があり、何れも血中出現の事実を確認しているが、腔内滞留及び隣接臓器組織への吸収、拡散に関する研究報告は極めて少く、著者の識る範囲では内外文献を通じて、中山のペニシリン腔坐薬による報告と、荏原らの Aureomycin 腔坐薬を使用した成績の発表をみるに過ぎず、これが系統的研究は極めて乏しいと云わねばならぬ。

著者は、抗生物質を腔内に投与した際の血液或は臓器組織への移行を全身投与の場合と比較研究すると共に、腔内細菌或は腔生物学に対する影響を観察し、腔吸収並びに臨床的適応の面にいささか知見を得たので成績を報告する。

第1章 血中濃度並びに臓器組織内濃度

第1節 濃度測定予備実験

本章の実験には抗生物質として Oxytetracycline (Terramycin) を使用し、濃度測定は鳥居、川上氏の重層法に従つた。すなわち、Oxytetracycline の蒸溜

水倍数稀釈系列を 50~0.097 γ /cc とし、培養試験管を標準液及び被検液の各濃度に対し 3 本宛を用意し、重層後 37°C, 16 時間孵巢中に放置し、阻止帯の長さを 0.1mm まで測定して標準液各濃度の定差図から作成した標準曲線により濃度 (γ /cc) を算定した。この場合の標準系列は、(イ) 阻止帯の下界が明瞭で、(ロ) 低濃度まで全体的に鮮明な阻止帯が得られ、(ハ) 且つ定差図にてほぼ直線関係が示されるような実験条件を充たすものであることが望ましく、また阻止帯には重層液の酸度が影響すると考えられるので、濃度測定に関連して次の予備実験を行った。

第1項 標準系列における稀釈液の種類並びに重層量の阻止帯に及ぼす影響

稀釈液として、蒸溜水、 $1/15$ M 磷酸緩衝液、生理食塩水及び山羊血清を用い、夫々の重層量が阻止帯に及ぼす影響を観察し、標準系列に最も適した稀釈液の種類と重層量を知るために次の実験を行った。

実験方法：培養試験管 I~X に Oxytetracycline を各種稀釈液で倍数稀釈した標準系列の濃度 50 γ /cc~0.097 γ /cc を、重層量を各々 0.25cc, 0.5cc 及び 1.0 cc として重層し、その場合の阻止帯の長さ及び鮮明度を観察した。

実験成績：各種稀釈液における阻止帯の長さ及び鮮明度を一括表示すると第1表の如くで、本成績から、(イ) 鮮明度が良好で、定差図にてほぼ直線関係が得られ、且つ低濃度まで阻止帯の明確な出現をみる稀釈液は蒸溜水であり、(ロ) また重層量は 0.5cc が最も適当であることがわかつたので、以下の実験にはこれを標準系列に使用することとした。なお正確を期するため、実験の都度標準系列、定差図及び標準曲線を作成して判定を行った。

第2項 系列阻止帯の菌量による影響

菌量とメチレンブラウの相対量によつて阻止帯の鮮明度はかなり影響をうけるので、メチレンブラウ量を

一定とした場合に最適の阻止帯を発現する菌量を知るために実験を行った。

実験方法：培地に加えるメチレンブラウ(0.2%)量は2.5cc/dlに一定し、これにブドウ球菌寺島株24時間ブイヨン培養の10倍稀釈液を培地100cc当り0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5ccとし、夫々を10本宛標準系列培地としてこれにOxytetracyclineの蒸溜水培数稀釈液各0.5ccを重層し、37°C, 16時間後に阻止帯の長さ及び鮮明度を観察した。

実験成績：成績は第2表の如く、メチレンブラウの量を一定とし菌量を種々変えた場合に、最も適当な阻止帯の発現をみた菌量は0.4~0.5cc/dlであり、0.4

cc/dl以下の菌量是不適当と考えられる。

第3項 重層液 pH の細菌発育阻止(阻止帯出現)作用

重層液の酸度が培地中のブドウ球菌寺島株の発育増殖を阻止して阻止帯を現出せしめることは容易に考えられるところである。そこで、重層液の酸度を種々に変えて生じた阻止帯の長さを測定した。

実験方法：重層液には Wolpol Buffer を用い、pH 3.6~6.0を0.2段階で分割し、夫々を培地上に重層し、37°C, 16時間後の阻止帯の長さを測定した。

実験成績：成績は第3表の如く、酸度の上昇するに従い阻止帯は長くなり、pH 3.6~3.8では15mmの阻

第1表 各種稀釈液使用時の阻止帯の長さ及び鮮明度

稀釈液	重層量	Oxytetracycline 標準系列(阻止帯mm)										鮮明度
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	K	X	
蒸溜水	0.25	9.7	8.2	6.7	5.4	4.5	3.1	2.2	1.6	1.5	1.0	0.5>0.25>1.0
	0.5	8	7	6	5.7	4.1	2.8	1.9	1.0	0.3	0.3	
	1.0	8	7	6	5	3.2	2.2	2.0	1.0	0	0	
1/15M磷酸緩衝液	0.25	8.6	8.0	7.5	7.6	6.0	6.0	4.1	3.5	2.3	2.2	0.5>0.25>1.0
	0.5	8.0	8.0	7.1	7.0	6.5	6.2	5.6	5.0	4.5	4.5	
	1.0	9	8.5	9	9.5	8.0	7.1	6.3	5.6	5.2	5.0	
生理食塩水	0.25	8.5	8.0	7.0	6.0	5.0	3.9	3.0	2.0	2.3	0.1	0.5>1.0>0.25
	0.5	8.0	7.0	7.0	6.5	5.5	5.0	4.0	3.2		1.0	
	1.0	9	8	7.5	6.5	5	4	3	2	1	0.5	
山羊血清	0.25	8	7	6	5	4		2.3	2.1	2.2	2.1	0.5>1.0>0.25
	0.5	8	7	6	5	4	3	2.0	1.9	1.0	1.2	
	1.0	10	9	8	7	5.5	4	3	2.1	0	0	

第2表 各菌量使用時の阻止帯の長さ及び鮮明度

菌量(cc)	Oxytetracycline 蒸溜水培数稀釈(阻止帯mm)										鮮明度
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	K	X	
0.1	14	12.5	11.5	12	0	0	0	0	0	0	±
0.2	14	12.5	12	11	11	10	8.5	9	10	0	±
0.3	12.5	11.7	10.2	9.5	8.2	7.5	6.7	6.7	5.7	5.5	+
0.4	12	11	9.7	8.2	5.5	3.5	2.5	2	1.7	1	++
0.5	12	11.2	9.7	8.5	6	4	2.5	1.0	1.7	1	++

第3表 重層液各pHの阻止帯形成

試験管番号	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	K	X	XI	XII	XIII
Wolpol Buffer pH	3.6	3.8	4.0	4.2	4.4	4.6	4.8	5.0	5.2	5.4	5.6	5.8	6.0
阻止帯(mm)	15	15	14	14	14	12	11	9	7	4	3	2	0.5

止帯を形成するが、pH6.0以上となればその影響は僅少と考えられる。

第4項 小 括

(1) 本実験に用いる Oxytetracycline の標準系列には、蒸留水稀釈の 0.5cc を重層し、培地内菌量は24時間ブイヨン培養10倍稀釈液 0.4~0.5 cc/dl を使用するのが適当で、これにより低濃度まで比較的鮮明な阻止帯を得ることができる。

(2) Wolpol Buffer を用いた実験によれば、pH 6.0 以上では、酸度の阻止帯形成への影響は僅少と考えられる。

第2節 動物実験

人体では臓器組織内濃度を時間的に追及することは困難であるので、家兎を使つて Oxytetracycline の錠剤或は粉末を腔内に投与した場合の血中或は臓器組織内濃度を各時間毎に測定し、経口或は筋内注射等全身的投与の場合のそれと比較観察した。

第1項 腔内投与実験

1. 腔錠投与

実験方法: Terramycin 腔錠 (1錠中 Terramycin 100mg と硫酸 Polymixin 100,000 単位含有) を数個の小片とし、6疋ずつ2群の家兎腔内に挿入後 1, 2, 4, 6, 8, 10時間目にと殺し、腔壁、子宮、卵管、卵巣を剔出して夫々の組織内濃度を測定し、また胆汁及び血清中濃度も測定した。別に1疋の家兎腔内に24時間毎に挿入し、24, 48, 72, 96時間目の血清について濃度測定を行つた。

被検液の作成には臓器の 250~1500mg をとり、乳鉢中で石英砂と共に充分磨滅し、滅菌生理食塩水で 2~10倍に稀釈し、3000回転10~15分遠沈後上清を重層被検液とした。また血清は常に5倍に稀釈して使用し、溶血による阻止帯への影響を充分注意した。

実験成績: 成績は第4表、第1図の如くで、各濃度とも概ね 4~6時間頃まで上昇を続け、最高濃度は子宮 4.8γ, 卵管 2.8γ, 卵巣 4.4γ, 血清 4.1γ であるが、腔壁では1時間においてすでに 61.2γ に達し、4時間では 82.2γ を示し、腔壁については相当強い拡散力が認められる。

一方胆汁内濃度においても挿入後4時間で 31.4γ が証明された。

また腔錠を24時間毎に挿入し測定した血清濃度は、24時間 0.9γ, 48時間 1.85γ, 72時間 1.85γ, 96時間 2.0γ で、48時間以後においては概ね一定するが、その濃度は比較的低い値を示した。

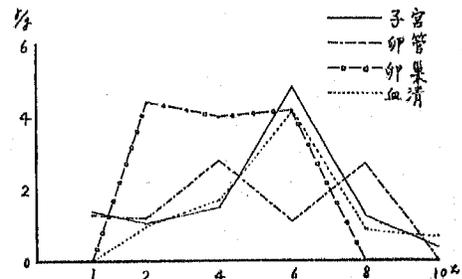
2. 粉末投与

実験方法: 前実験における腔錠を粉末に代えて同様

第4表 腔錠1回挿入後の臓器内濃度

臓器		時間	1	2	4	6	8	10
腔壁			61.2	68.1	82.2	71.3	7.7	7.3
子宮			1.4	1.1	1.5	4.8	1.3	0.4
卵管			1.3	1.2	2.8	1.1	2.7	0
卵巣			0	4.4	4.0	4.1	0	0
胆汁			0.2	4.3	31.4	3.9	6.7	1.9
血清				1.0	1.7	4.1	0.9	0.7

第1図 腔錠1回挿入後の臓器内濃度



の実験を行つた。すなわち Terramycin 粉末 100mg 及びこれに Polymixin 100,000 単位を加えたものを夫々6疋ずつの家兎腔内に1回投与し、一定時間毎の臓器内濃度を測定した。なお、肝・腎における濃度も測定したが、この場合には pH6.0 燐酸緩衝液で約12倍に稀釈し充分遠心沈澱して得た上清を使用した。

実験成績: 成績は第5表、第2図及び第6表、第3図の如くで、腔壁は1時間目に既に相当高い濃度を示し、4時間目に最高値に達し (Terramycin 100mg では 40.5γ, 同 Polymixin 添加例では 75γ), 10時間後にもなお証明される。子宮、卵管及び卵巣の臓器内濃度は概ね 2~4~6時間目に最高濃度に達するが、最高でも 10γ を超えず、8~10時間となれば濃度はきわめて稀薄となるかまたは認められなくなる。肝・腎濃度の推移は大体血清濃度と平行するようであるが 6~8時間で証明されなくなる。また各臓器内濃度とも血清濃度の割に比較的高い値を示すところから、これらの臓器内濃度は拡散による吸収が相当重要な役割を果しているように考えられる。

第2項 全身的投与実験

1. 経口投与

実験方法: Terramycin 100mg 及び 250mg (kg 当り 100mg) を夫々蒸留水に溶解し、経口的にネラトン氏カテーテルを挿入して注射器で注入した。前者は家兎6疋、後者は4疋を使用し、一定時間後に1疋ずつ

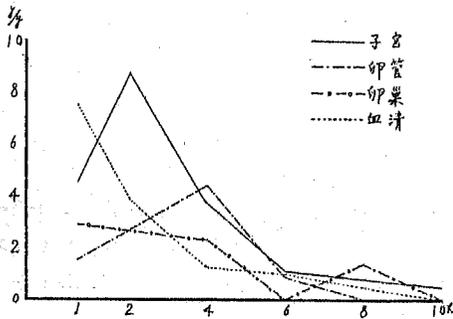
第5表 粉末 (Terramycin 100mg) 腔内投与後の臓器内濃度 (r/g)

家兎番号 臓器	時間					
	7 1	8 2	9 4	10 6	11 8	12 10
腔壁	18.6	36.4	40.5	10	5.9	2.2
子宮	4.5	8.7	3.7	1.1	0.8	0.5
卵管	1.5		4.4	0.9	0	0
卵巣	2.9		2.3	±	1.4	0
胆汁	15.6	62.5	30	27	12	13
肝	26.5	±	±	0	0	0
腎	85	±	11.7	0	0	0
血清	7.5	3.9	1.2	1.0	0.5	0

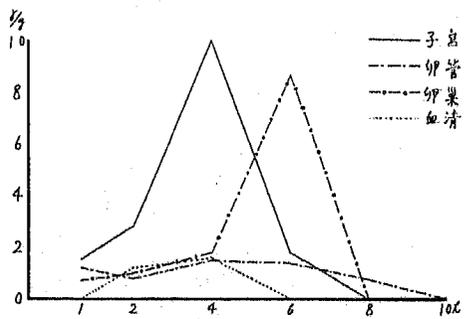
第6表 粉末 (Terramycin 100mg, Polymixin 10万単位) 腔内投与後の臓器内濃度 (r/g)

家兎番号 臓器	時間					
	13 1	14 2	15 4	16 6	17 8	18 10
腔壁	62.5	44	75	45	3.9	1.0
子宮	1.5	2.8	10	1.8	0	0
卵管	1.2	0.8	1.5	1.4	0.8	0
卵巣	0.7	1.0	1.8	8.6	0	0
胆汁		6.4	105		31.2	0
肝	8.8	25.2	52.5	18.9	0	0
腎	7.2	17.2	38	29	0	0
血清	±	1.2	1.6	±	0	0

第2図 粉末 (Terramycin 100mg) 腔内投与後の臓器内濃度



第3図 粉末 (Terramycin 100mg, Polymixin 10万単位) 腔内投与後の臓器内濃度



と殺し、腔壁、子宮、卵管、卵巣及び血清中の1g当り濃度を測定した。また250mg投与例では十二指腸濃度も検した。

実験成績: 100mg経口投与後の逐時的臓器内濃度は第7表に、また250mg経口投与後のそれは第8表に示す如くである。すなわち、100mg1回経口投与では、子宮、卵巣に2~4時間後わずかに証明されただけで、卵管には証明されず、8時間目及び10時間目の家兎における血清濃度は0であった。

また250mg1回投与では1時間後にすでに血清は5.9r、十二指腸は30.5rを示したが、腔壁及び内性器の濃度は比較的少く、卵巣、子宮には夫々3.5r、2.1rが証明されたが、1時間後では腔壁、卵管には証明されず、爾後の経過においても前記腔内投与の際の最高濃度には達しなかつた。

2. 筋内注射

実験方法: Terramycin 100mgを家兎に筋注射し、前実験と同様に一定時間毎に腔壁、上部性器及び血清中の濃度を観察した。

実験成績: 成績は第9表、第4図の如くで、血清濃

第7表 100mg 1回経口投与後の臓器内濃度 (r/g)

家兎番号 臓器	時間					
	21 1	22 2	23 4	24 6	25 8	26 10
腔壁	0	0	2.0	1.6	0.6	0
子宮	0	±	0	0	0	0
卵巣	0	±	2.4	0	0	0
卵管	0	0	0	0	0	0
血清	±	1.7	1.0	1.1	0	0

第8表 250mg 1回経口投与後の臓器内濃度 (r/g)

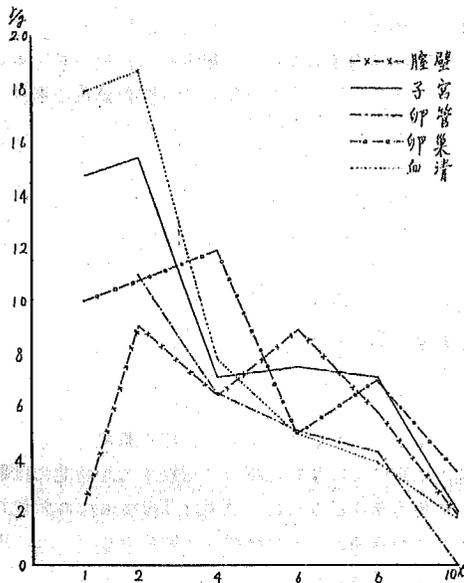
家兎番号 臓器	時間			
	27 1	28 2	29 4	30 6
腔壁	0	3.2	0	0
子宮	2.1	0.9	0.8	2.0
卵巣	3.5	±	0.6	1.9
卵管	0	0	0.6	0
血清	5.9	1.5	0.9	1.4
十二指腸	30.5	14.4	26.4	13.1

度は1, 2時間は相当高い値を示し以後漸減するが, 子宮, 卵管, 卵巣等の臓器内濃度もほぼこれと同様の経過をとり, 1, 2時間ではいずれも10r以上の濃度を示した。腔壁濃度はやはり2時間後9.0r程度証明されたが腔内投与時にくらべて遙かに少い。

第9表 100mg 1回筋注後の臓器内濃度 (r/g)

臓器	家兎番号	時間					
		31	32	33	34	35	36
腔壁		2.3	9.0	6.4	8.9	5.8	1.9
子宮		14.7	15.4	7.1	7.5	7.1	2.0
卵管			11.0	6.5	5.1	4.3	0
卵巣		10		11.9	5.0	7.0	3.5
血清		17.9	18.7	7.8	5.0	3.9	1.8

第4図 100mg 1回筋注後の臓器内濃度



第3項 小括

(1) 腔錠投与により, 血清並びに内臓器内濃度は6時間頃まで上昇を続け, 10時間後にもなお証明可能濃度を示し, 特に腔壁では高濃度に証明される。また腔錠投与による上部性器組織内濃度の血清濃度対比値は一般に高い。

(2) 粉末の腔内投与では, 腔錠より早く, 4時間前後で既に Peak に達するが, 6~8時間目には甚しく減衰する。この場合の内臓器内濃度は腔錠の場合と殆んど変わらない。

(3) 1回の経口投与による家兎上部性器への分布は比較的少量で, 250mg 投与でも腔内投与の場合の最高濃度に達しなかつたが, 筋注 100mg では注射後1~2時間に相当高い濃度が得られた。しかし腔壁濃度は腔内投与時にくらべてはるかに少い。

(4) 腔内投与の場合の家兎における腔及び上部性器への濃度分布は主として薬剤の拡散によると考えられ, 同量を用いた場合, 子宮, 卵管, 卵巣への分布は筋注>腔内投与>経口投与の順となる。ただし腔内への投与可能量には限界があるから, 上部性器に対する更に高い臓器濃度を得るためには大量の全身的投与によらねばならぬ。

第3節 臨床実験

手術患者について, 術前 Oxytetracycline を腔内または全身的に投与して剔出した臓器, 血清中濃度及び腔錠投与24時間後の腔分泌物中濃度を観察した。

第1項 腔内投与実験

実験方法: 臨床抗生物質を腔内に投与する場合には今日では腔錠を用いることが多いので, 手術前々日から Terramycin 腔錠を1日2錠 (Oxytetracycline 200mg) ずつ毎日洗滌後挿入し, 手術直前採血して得た血清と手術により剔出した臓器(腔, 子宮, 卵管, 卵巣)について前節動物実験と同様に血清中及び臓器内濃度を測定した。

なお本実験は子宮筋腫5例, 子宮頸癌5例について行つた。

実験成績: 成績は第10表の如く, 血清中濃度は不定であるが全例に証明され, その値は概ね1~5r/ccの間にあり, 腔壁からの吸収が認められる。臓器内濃度は腔壁が最高で平均3.4r/gを示し, 子宮, 卵管, 卵巣には全検査の1/3以下にしか証明されず, その値

第10表 術前腔錠 200mg 宛連続使用後の臓器内濃度 (r/g)

番号	患者	病名	血清	腔壁	子宮	卵管	卵巣
1	藤	○ 筋腫	1.4	0.6	0.5		
2	飯	○ 全	4.2	5.2	0		
3	藤	○ 全	4.7		0	0	0
4	石	○ 全	4.3		0	1.9	
5	渡	○ 全	3.0		2.2		
6	野	○ 頸癌	2.9	9.5	0.8	0	0
7	渡	○ 全	0.9	1.7	0	2.8	0
8	上	○ 全	1.1	1.2	0	0	0
9	上	○ 全	4.7		0	0	0
10	早	○ 全		2.0	0	1.7	1.4
平均			3.0	3.4	0.4	0.9	0.2

も 0.5~2.8r/g の少量で、平均値は子宮 0.4r/g、卵管 0.9r/g、卵巣 0.2r/g であった。つまり、Terramycin 腔錠連続投与により吸収はされるが、内性器内濃度は微量である。また腔壁濃度は薬剤の拡散により比較的高い値を示す。

第2項 全身投与実験

実験方法：1例の子宮頸癌患者に Terramycin 250mg を1回経口投与し、また1例の子宮筋腫患者に Terramycin 100mg を筋内注射して2~3時間後の血清並びに臓器中の濃度を測定した。更に、子宮筋腫2例及び子宮頸癌4例の計6例について、Terramycin 100mg の筋注を手術前日の午後10時、手術当日の午前10時に行つて正午採血し血清濃度のみを測定し、手術直前の午後1時頃に第3回目の筋注を行つて剔出臓器濃度を測定した。

実験成績：250mg 1回経口投与後及び100mg 1回筋注後の成績は第11表の通りで、1回投与でも僅かではあるが内性器内濃度は証明可能である。

第11表 1回経口投与或は筋注後の臓器内濃度 (r/g)

病名	投与方法	血清	子宮	卵管	卵巣	腔壁
頸癌	250mg 1回経口投与	1.9	0.5	0	0.9	1.1
筋腫	100mg 1回筋注	2.6	1.1	0.8	1.0	

次に手術前日から3回筋内注射を行つた場合の成績は第12表の如くで、血清中濃度は6.3~14.2 (平均8.3 r/cc) の比較的高い濃度を示し、上部性器の組織内濃度の証明されたものは全検査の約半数で、全体の平均値は腔壁を除き前項の腔錠 200mg 連続投与の場合より高い値を示した (第5図)。

第3項 小括

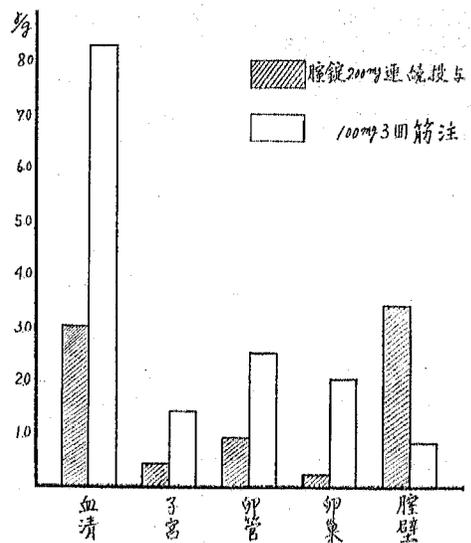
(1) 患者に腔錠を連続使用した場合、腔壁は比較的高い濃度を示し、血中にも吸収されるが、上部性器内濃度分布は少い。

(2) 250mg 内服、100mg 筋注、夫々1回の投与

第12表 100mg 3回筋注後の臓器内濃度 (r/g)

番号	患者	病名	血清	腔壁	子宮	卵管	卵巣
13	浅	○ 筋腫	9.4		0	6.4	0
14	倉	○ 全	5.9		0	0	2.7
15	朝	○ 頸癌	6.3	0	0	5.6	3.5
16	平	○ 全	5.9	0	0	0	3.8
17	帯	○ 全	14.2	0	5.6	0	0
18	五	○ 全		3.0	2.6	2.7	1.9
平均			8.3	0.8	1.4	2.5	2.0

第5図 腔錠・筋注による臓器内濃度の比較



でも、わずかではあるが内性器に証明され、手術前日から3回筋内注射を行つた場合には血清中濃度も高く、内性器内分布も腔壁を除いては腔錠使用の場合より高い値を示した。

(3) 人体の場合には、腔内投与による腔壁濃度は主として直接的な拡散作用によるが、内性器内濃度は腔から血中に吸収された薬剤の組織内分布によると考えられ、臨床作用点の目標を腔におく場合には腔錠使用がよいが、内性器に対しては全身的投与の方が有利であると云えよう。

第2章 腔内投与による腔内容の変化

第1節 腔錠挿入後の腔内容中濃度

腔内に腔錠を投与した場合、溶解までの時間には個人的に相当遅速がみられ、著者は Terramycin 腔錠を挿入して24時間になお溶解終らず残片の認められる場合をしばしば経験した。

本節には、溶解の比較的早かつた2例の患者 (頸癌1, 体癌1) について Terramycin 腔錠1~2個 (Oxytetracycline 100, 200mg) の腔内挿入24時間後の腔内容中濃度を検定した。

その成績は第13表の如く、頸癌の1例は1錠挿入で

第13表 腔錠挿入24時間後の腔内容中濃度

番号	患者	病名	腔錠 (mg)	濃度 (r/g)
9	上	○ 頸癌	100	34.2
			200	52.2
19	高	○ 体癌	200	62.5

は 34.2r/cc, 2錠挿入では 52.2r/cc を示し, また体挿例に 2錠挿入した場合の値は 62.5r/cc で, 24時間後の腔内容中の濃度は比較的高いことを知つた。

第2節 非癌並びに子宮頸癌患者への応用

第1項 非癌患者

先ず非癌患者腔内に Oxytetracycline を応用した場合の腔内容の変化を追求した。

実験方法:

1. 実験材料

トリコモナス腔炎 6例, 子宮腔部ビラン 3例, 子宮内膜炎 2例, 非特异性腔炎, 卵巣機能不全症, 卵巣腫瘍の各 1例計 14例に Terramycin 腔錠 1回を腔内に隔日, または Terramycin 粉末 100mg (タルク 10倍散) を毎日投与し, 後陰門蓋から腔内容を取って検査した。

2. 検査方法

(1) 一般鏡検

メチレンブラウ染色標本及び生鮮標本につき細菌像, 白血球数, トリコモナス原虫の有無等を観察した。

(2) 沃度係数

Mack の沃度蒸気法により染色し, 濃染した細胞 (A), 中等染 (B), 淡染 (C), 無染 (D) の 4段階に分け, 細胞数 100 個を数えて次式から沃度係数を算出した。

$$J. I. = \frac{3A + 2B + C}{3}$$

(3) 角化度

Papanicolaou EA 36染色法にて染色し, 細胞数 100 個を数えてその中の濃縮核細胞乃至角化細胞数を以て角化度とした。

(4) 培養検査

毎回分泌物を血液寒天平板に塗抹培養し, 菌の種類, 集落数を観察した。

実験成績:

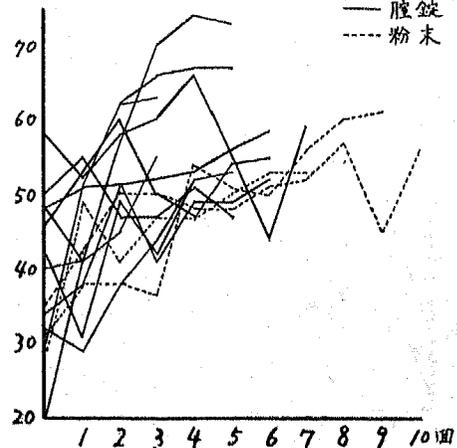
細菌像では一般にその減少が著明で, 当初腔清浄度 3度 11例, 2度 3例であつたが 2度の 1例は 3回挿入後 1度となり, また 3度の 1例は 6回挿入後 2度に改善した。また白血球の変化は第 14 表の如く, 3~7 回投与にて大部分は 3 回頃から減少がみられた。トリコモナス原虫に対しては, 2例は 1回, 4例は 3~5 回の挿入で消失し, 数回の使用で全例に効果をみた。

第 14 表 白血球の変化

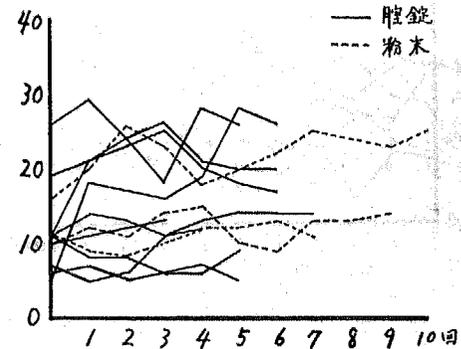
白血球数	卅	卅	+	-	計
開始時	6	7	1	0	14例
終了後	1	3	9	1	14例

沃度係数及び角化度は夫々第 6 図及び第 7 図の如く, 沃度係数は早期から増加し, 腔部ビラン及び卵巣機能不全症の 2 例は腔錠 1 回使用後にすでに著増を示したが, 角化度は多少増加の傾向はみられるが著明でない。ただ, 腔錠 1 回の使用で殆んど無菌化した卵巣腫瘍例には角化度のやや強い増加が認められた。

第 6 図 沃度係数の推移



第 7 図 角化度の推移



培養検査では, 全例にブドウ球菌, 双球菌, 大・中・小桿菌・球菌の単独または併存がみられたが, 概ねブドウ球菌は 3 回, 桿菌は 2 回使用により, また双球菌は最高 4 回使用によって消失したが, 子宮内膜炎の 1 例では 5 回使用後もなお菌が証明された。

また帯下性状は大多数が 1~2 回の挿入で好転し, 帯下量の減少もみられた。

第 2 項 子宮頸癌患者

次に子宮頸癌未処置患者腔内に Terramycin 腔錠を使用し, 腔内容の変動を観察した。

実験方法:

1. 実験材料

子宮頸癌患者7例に夫々 Terramycin 腔錠を隔日1個ずつ挿入し腔内容を検査した。

2. 検査方法

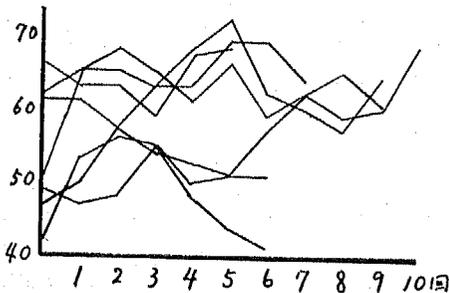
前実験に同じ。

実験成績:

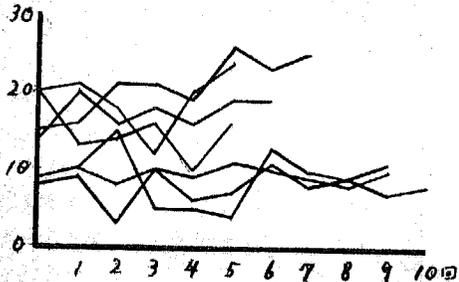
清浄度は改善され難く、白血球数も1例に2回挿入後著減をみたが他の例には著明な減少は認められなかった。

沃度係数及び角化度は第8, 9図の如くで、沃度係

第8図 沃度係数の推移 (癌患者)



第9図 角化度の推移 (癌患者)



数は増加するものもあるが、共に著明な変動は認められなかった。

細菌叢は5, 6回後7例中6例に著減をみたが、全例とも終了時になお細菌が培養された。

すなわち、帯血性帯下の多い子宮頸癌患者に対する腔錠 (Oxytetracycline) 隔日の使用は、非癌患者にくらべて腔内容は改善され難いことがわかる。

第3項 抗生物質連日腔内投与及び全身的投与による子宮頸癌腔細菌叢の変動

子宮頸癌患者に対して抗生物質を連日腔内投与した場合と、これを全身的投与した場合の腔細菌叢の変動を比較観察した。

実験方法: 腔内投与による変動は、Terramycin 腔錠を毎日1錠ずつ4日間挿入し翌朝腔内容を血液寒天平板に塗布培養して、集落発生の有無及び菌種を投与前のそれと比較した。また全身投与は Mycillin 40万単位2~4日筋注、クロマイ 1g 2~3日内服、同 1g 2日筋注、Terramycin 100mg 2日筋注を行い、菌叢の変動を腔内投与の場合と同様に観察した。

実験成績: 成績は第15表の如く、腔錠4日間の連日使用により腔細菌叢は無菌化した。抗生物質全身投与例では8例中3例に投与後菌数は減少をみたが、5例は不変で、注射或は経口投与では腔内菌叢に対する影響は僅少と考えられる。

第4項 小括

(1) 腔錠使用24時間後にも腔内容中には比較的高濃度に保たれている。

(2) 腔錠隔日投与により、①細菌像及び白血球数は1~3回で改善、②沃度係数の著明な増加及び角化度の増加傾向を認め、③培養上早期に細菌の消失を認める。

(3) 腔トリコモナスは早いものは1回、多くは数

第15表

抗生物質投与による腔細菌叢の変動

抗生物質	腔菌叢	菌数		菌種	
		投与前	投与後	投与前	投与後
テラマイシン 腔錠	4日挿入	+	-	ブ菌 溶連菌	-
		+	-	ブ菌 グラム(-)桿菌	-
マイシリン 40万	2日筋注	+	+	双球菌 グラム(-)桿菌	双球菌
		+	+	ブ菌 双球菌	ブ菌 双球菌
全	4日筋注	+	+	ブ菌	ブ菌
クロマイ 1g	3日内服	+	+	ブ菌	ブ菌
		+	+	ブ菌 双球菌	ブ菌
全	2日内服	+	+	ブ菌 溶連菌	ブ菌
クロマイ 1g	2日筋注	+	+	ブ菌 双球菌	双球菌
テラマイシン 100mg	2日筋注	+	+	ブ菌 グラム(-)桿菌	ブ菌 グラム(-)菌桿

回の使用で消失した。

(4) 頸癌患者では、上記の使用法により、沃度係数、角化度の変化は少く、また細菌の消失を認めるまでに至らなかつたが、連日4日投与により無菌化した。注射、経口投与等の全身的投与では腔内細菌叢に対する影響は僅少である。

(5) 以上から、子宮頸癌患者の腔内容に対しては非癌患者におけるより強力な腔内投与が必要であり、全身的投与の腔細菌叢に対する影響は少いと考えられる。

第3節 子宮頸癌別出リンパ節及び旁結合織の細菌検索

古来子宮頸癌治療時の感染は主として腔内の細菌殊に有毒性溶連菌によるものとされ、術前には Ruge-Philipp 試験が必ず行われるべきものとされたこともあつたが、近時は抗生物質その他の化学療法剤の局所応用により腔内浄化が可能となり術後感染は減少した。しかし頸癌患者では感染源として、旁結合織及び骨盤内リンパ節における細菌の存在を考慮する必要のあることは室岡も指摘しているところで、著者もそれらの部位における細菌の検出頻度及びリンパ節における炎症像と細菌検出率との関係について検索した。

第1項 リンパ節及び旁結合織の細菌検出頻度

実験方法：子宮頸癌の感染には好気性及び嫌気性の細菌が関与するが、病原性の点と臨床上簡単に検索できる点から好気性菌について検索を行つた。すなわち、手術時別出したリンパ節及び旁結合織周囲を酒精綿で消毒後切開して剖面に到達し、これより釣菌して血液寒天平板に塗布し24時間培養後集落の有無及び菌の種類を観察した。

実験成績：成績は第16表の如く、これらの例の多くは術前2~4日間抗生物質が投与されているが、なおリンパ節には12例中2例(16.7%)、75個中5個(6.7%)に培養上細菌が証明され、また旁結合織にも12例中1例(8.3%)、24例中1例(4.2%)に検出され、検出細菌はグラム陽性双球菌及びグラム陰性桿菌で、連鎖球菌、ブドウ球菌は証明されなかつた。この実験から、子宮頸癌患者のリンパ節及び旁結合織に生菌が潜

第16表 別出リンパ節及び旁結合織よりの細菌検出

検出臓器	リンパ節	旁結合織
培養による菌証明	12例中2例(16.7%) 75個中5個(6.7%)	12例中1例(8.3%) 24例中1例(4.2%)
検出細菌	双球菌及びグラム陰性桿菌	

在している可能性のあることがわかる。

第2項 リンパ節の炎症像と細菌検出率

実験方法：前項の頸癌症例について各部位骨盤リンパ節(転移例なし)の組織像(萎縮、胚中心肥大、洞炎症、リンパ節炎、洞上皮肥厚、硝子化)と細菌検出率との関係を観察した。なお細菌検出は Good-Pasture 組織細菌染色法と血液寒天培養による方法との二法を併せ行つた。

実験成績：成績は第17表に示した通りで、萎縮像を示すものには検出率は低いが、生菌は胚中心肥大、洞炎症等炎症早期のものに比較的多く検出され、リンパ節炎、洞上皮肥厚及び硝子化等炎症末期像を示すものに少い傾向がみられ、組織細菌証明においてもほぼ同様であるが各炎症像の間に著しい差はない。また培養では細菌が証明されなくとも、組織内細菌染色によればこれが証明されることがかなりあることをも示しており、リンパ節への細菌の到達は子宮頸癌患者では稀でないことを示唆するものと云えよう。

第3項 小括

1. 別出リンパ節及び旁結合織より血液寒天培養により、前者は12例中2例、また75個中5個に、後者は12例中1例、24例中1例に双球菌、グラム陰性桿菌等の細菌を検出した。

2. 組織内細菌染色法では培養法より検出頻度は高く、リンパ節の各種炎症像との関係では胚中心肥大乃至洞炎症等の炎症早期像を示すものに多く検出される傾向を認める。

3. 要するに、子宮頸癌患者では旁結合織特に骨盤内リンパ節に細菌が到達し、またその部位に生菌が潜在していることが稀でないことと云える。

第17表 リンパ節の炎症像と細菌検出率

炎症像	萎縮	胚中心肥大	洞炎症	リンパ節炎	洞上皮肥厚	硝子化
細菌検出率(組織証明)	5/38(13.2%)	7/29(24.1%)	9/45(20.0%)	6/29(20.7%)	12/56(21.4%)	5/29(17.2%)
生菌検出率(培養証明)	1/38(2.6%)	3/29(10.3%)	3/45(6.7%)	1/29(3.4%)	3/56(5.4%)	1/29(3.4%)

第18表

Co⁶⁰ 近接照射時使用による腔内容集落数と主な菌種の消長

症例 番号	進行 期	照射 回数	線量 (mch)	検 査														発 熱	備 考																
				検査日	1	2	4	6	13	14	照射回数	1	2	3	5	6	7			9	12	14	15	16											
1	IV	8	5130	検査日	1	2	4	6	13	14	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	(+) クロ イ末														
				集落数	+	+		+		+	+	+		0	1	2	3	4	5	6			7	8											
				菌種	S	S	D		D		S	R	R		S	S	D		D				S	R	R										
2	II	10	6000	検査日	1	5	6	7	8	9	10	11	12	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(-) "									
				集落数	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8			9	10						
				菌種	D	S		R	R	R	S	R	R	R	R	R	D	S		R	R	R	S	R	R			R	R						
3	IV	10	6000	検査日	1	2	3	5	6	7	9	12	14	15	16	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(-) "							
				集落数	±	±	+	±	±	±	+	+	+	+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10								
				菌種	R	R	C	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R	R	C	S	S	S	S	R	S	S								
4	IV	13	6000	検査日	1	2	5	6	7	10	13	14	15	16	17	19	21	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	(-) "		
				集落数	+	+	+	+	±	+	+	±	+	+	±	+	+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			13
				菌種	R	R	D	S	R	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	R	R	D	S	R	R	S	R	S	R	S	R	S			
5	III	9	6000	検査日	1	3	6	8	22	26	28	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	(+) "												
				集落数	±	+	±	+		+		+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8			9										
				菌種	S	S	R	S	R		S		S	D	S	D	S	S	R	S	R				S		S	D	S	D					
6	IV	13	5000	検査日	1	2	3	4	6	7	8	9	13	14	15	20	21	22	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	(-) "	
				集落数	±	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
				菌種	D	S	R	Hefe	S	Hefe	Hefe	S	S	S	S	S	D	S	S	S	D	S	R	Hefe	S	Hefe	Hefe	S	S	S	S	D	S		
7	III	10	4000	検査日	1	2	3	4	5	8	9	10	11	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(-) "									
				集落数	+	+	+	±	+			+	+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10							
				菌種	R	R	R	D	D	S			S	S	S	R	S	R	R	R	D	D	S					S	S	R	S				
8	III	10	5000	検査日	1	2	3	4	5	11	12	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(-) "											
				集落数	+	+	+	+	+			+	+	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10									
				菌種	R	R	R	R	D				R	R	R	R	R	R	D				R			R									
9	III	7	5728	検査日	1	3	5	6	7	9	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	(-) "															
				集落数	+		+	+	+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7																
				菌種	D		R	R	R	R		S	D		R	R	R	R				S													
10	II	10	5050	検査日	1	3	6	9	12	15	18	照射回数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(-) テラ マイ腔錠											
				集落数	±		+		±		±		+	+	+	0	1	2	3	4	5	6	7			8	9	10							
				菌種	H		D	H	D		D		D	D	H	D	H		D	H	D		D				D	H	D						

註：集落数 { ±……10ヶ以下
+……10~30ヶ
+……30ヶ以上

菌種 { H……溶連菌
S……ブドウ球菌
D……双球菌
R……桿菌
C……球菌

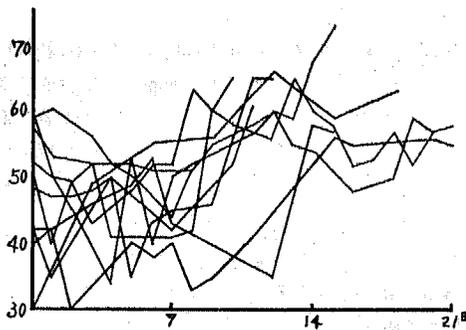
第4節 子宮頸癌に対する Co⁶⁰ 近接照射療法時の応用

従来子宮頸癌原発巣に対する Ra., Co⁶⁰ 近接照射時には、感染予防のため Penicillin や Sulfonamid 剤 (Homosulfamin) の腔内同時撒布が推奨されている。著者は Chloramphenicol 末或は Terramycin 腔錠をこれに応用し、腔内菌叢の変動を観察した。

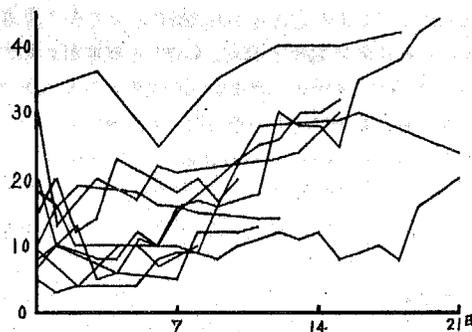
実験方法: 10例に毎日1回腔洗後クロマイ末 (タルク4倍散, クロマイ1回量250mg) を腔内に撒布 (内1例には Terramycin 腔錠を使用), 1日1回コルボスタート挿入時に腔内容を採取し、血液寒天平板に1白金耳量を塗布して主な菌種と集落数を決定すると共に、これに伴う沃度係数, 角化度の推移を追求した。

実験成績: 夫々の成績は第18表及び第10, 11図の如くである。

第10図 Co⁶⁰ 治療中の沃度係数 (クロマイ末使用)



第11図 Co⁶⁰ 治療中の角化度 (クロマイ末使用)



先ず菌数については、全期間を通じ不定の消長をたどり、溶連菌は一時消失をみたが、一般に菌種の変動は少く、抗生物質の比較的大量の腔内投与にもかかわらず菌の消失はみられなかつた。しかし Co⁶⁰ 治療中

の沃度係数及び角化度を追求したところでは、第10図及び第11図のように、クロマイ250mg連日数回の使用によつてやや上昇の傾向がみられた。

すなわちこの程度の使用では近接照射時の腔を無菌化することは困難であるが、沃度係数や角化度の上昇は放射線の影響もあるであろうが、主に抗生物質の作用と考えられるから、本剤が腔内容に有利に働いていることは否定できない。

なお前表に示した如く、以上の抗生物質を使用した10例中2例に発熱をみており、発熱頻度は教室従来のズプロナル使用による58例中22.4%と大差なく、感染防止には更に大量を用いるか、内服・注射等の全身投与の併用が必要であると思われる。

第3章 総括並びに考按

近年抗生物質の腔内使用が臨床的に汎く行われているが、この場合の局所滞留, 血中濃度及び内性器組織内濃度等基礎的観察を行つたものは甚だ少い。しかし、このことは腔生理の面から腔よりの吸収を知る点において興味があるばかりでなく、経腔投与の適応の限界を知る上にも重要と考えられる。

従来の文献を纏くと、先ず局所滞留については、中山のペニシリン坐薬10万単位1回投与後24時間では250~100u/ccを示し、4日後から消失する傾向がみられるとの報告があり、経腔投与による血中濃度に関しては、荏原らは Aureomycin 坐薬を用いて腔より血中への移行を認め、坐薬使用時の方が同量を内服せしめた場合より血中濃度は高い傾向があると云い、Schudmack, Goldberger, Rock らは夫々ペニシリン坐薬を用い、50万単位では大多数が数時間以内に血中有効濃度に達するが、24時間血中有効濃度を保持せしめるためには筋内注射の約10倍量の腔内投与を必要とするという。また中山は血中移行は個人差が甚しいとし、一般に1時間以内に最高に達し、4~5時間持続すると述べている。Terramycin 腔錠については藤井らが個人差はあるが血中出現の事実を確認している。次に周囲臓器組織への移行については、荏原らは術前に Aureomycin 坐薬を挿入して子宮, 卵巣, 卵管, 骨盤リンパ節へ全身の投与時より高い移行を証明し、中山はペニシリン坐薬投与後に手術患者で内性器のほか大網, 腹水にペニシリンの存在を確かめ、移行は主として直接組織への浸透拡散によるものと考えている。要するに、主として坐薬を用いて行われた従来の実験成績を総合すると、何れも使用抗生物質の腔より血行への移行を認めており、これに強い個人差があることも一致しているが、全身投与を行つた場合の血

中濃度との量的比較においては成績は一定していない。また婦人内性器への移行については、直接組織への拡散による薬剤の浸透が重視され、上部性器に対する有力な投与方法であることが暗示されている。

著者は、今日日常の臨床によく使われている Terramycin 腔錠を主として使用し、先ず上記の如き基礎的実験を動物(家兎)と人体について行い、動物実験ではその動態を時間的に追求した。なお Terramycin の定量法については小嶋らの報告があり、大久保らによつて本剤の臓器内濃度は他の Tetracycline 系抗生物質より多少高く、持続もやや長いことが報告されている。

著者が動物実験により得た成績によると、腔錠投与により血中、内性器内濃度はともに投与後6時間頃(粉末では4時間前後)まで上昇を続け、10時間後(粉末では6~8時間で甚しく減衰する)にもなお証明可能濃度を示す。特に腔壁では高濃度に証明され、同量を用いた場合の家兎内性器への分布濃度は筋注>腔内投与>経口投与の順で、血清濃度の程度から考えると、家兎に腔内投与した際の内性器内濃度は比較的高い。しかるに人体に腔錠を連続投与した場合は、腔壁は高濃度を示し、血中にも吸収されるが、血清濃度は全身的投与時に比べて低く、上部性器組織内濃度も概むね血中濃度に比例し且つその濃度は低い。すなわち腔内投与による上部性器への移行は、家兎の場合は直接組織への拡散による影響が考えられるが、人体では腔壁濃度は主として浸透により、上部性器濃度は腔から血中に移行した薬剤の該組織への分布によると考えられ、このような点から、临床上作用目標を腔におく場合は腔内投与がよいが、上部性器に対しては全身的投与の方が遙かに有利であることがわかる。

次に抗生物質を腔内に投与した場合の腔内容の変化については、腔に炎症のある場合はグリコゲン係数は減少する(Mack)が、Ayreらはペニシリン腔坐薬の連続投与により、腔内のグリコゲン量は増加し腔壁の角化は促進されると述べ、野嶽らもこれを承認し、またペニシリン坐薬の2,3回投与で腔内の白血球、細菌は消失すると述べている。伊藤もペニシリンを局所に投与し、治療開始後1~3日でグリコゲン量の増加を認め、中山は1,2回の使用で腔内好気性菌のほとんどすべては急速に駆逐されると云う。その他の抗生物質でも同様の所見が得られており、高田らはクロマイ末を使用し、2~3回で帯下感の消失、大多数の無菌化及びpH・清浄度・グリコゲン・角化係数の急速な改善を認め、野村らは Leucomycin 腔錠にてグリコゲン量の著明な増加と細菌・白血球の消褪を報告

し、荏原らは Aureomycin 坐薬にて、2~4回で白血球の減少、細菌の減少乃至消失と腔内容の改善を認め、Terramycin 腔錠については、緒方らは細菌は1~4日、白血球は1~9日で消失、藤井らはpH・清浄度は急激に改善され、膈及び内性器炎症患者を除いては2~3回で菌の完全消失をみたと報告している。一方腔トリコモナスに対しては、Aureomycin, Chloromycetin について Greenblatt ら、Vay ら、長尾、赤須ら、Achromycin について篠塚の報告があり、いずれも有効性が報ぜられている。また Terramycin については Greenblatt ら、Greene, Lang ら、Kister, 荒井ら、遠藤ら、青河らの有効との報告がある。

著者もまた Terramycin 腔錠(100mg)を非癌患者に隔日使用した結果は、細菌像及び白血球数は1~3回で改善し、沃度係数の増加と角化度の増加傾向を認めたほか、培養上細菌の早期消失と早いものは1回、多くは数回の使用により腔トリコモナスの消失をみた。しかし帯下量の多い頸癌患者に対する腔内隔日投与では、沃度係数及び角化度の変化は少く、細菌も消失するまでには至らず、連日4日投与によつて初めて無菌化が証明され、頸癌患者には非癌患者より更に強力な投与の必要が感じられた。なお子宮頸癌患者であつても抗生物質の強力な腔内投与によつて腔を無菌化することは可能であるが、筋注或は内服等全身的投与によつては腔内菌叢に対する影響は少く、2~4日の投与で僅かに菌数の減少をみたに過ぎなかつた。河原はサルファ剤の女子性器内分布を観察し、また原田もサルファ剤投与後の腔内容中への排泄について実験しているが、何れも血中有効濃度にもかかわらず腔内容の濃度は極めて低いことを認めており、抗生物質においても全身的投与時の腔内濃度が低く、そのため無菌化するに至らぬものと考えられる。

次に子宮頸癌に対する Ra, Co⁶⁰ 近接照射の際には、しばしば病巣局所の感染からの発熱を伴うことは周知の事実であるが、その予防策として今日ペニシリン坐薬(筋注)と Homosulfamin 末の腔内併用が推奨され(真柄, 御園生ら, 室岡, 清水), この方法により室岡は従来の感染率53.2%から36.8%に減少したと述べている。

著者が Co⁶⁰ 照射頸癌患者に照射期間中主として Chloromycetin 250mg を連日腔内に撒布して腔内容の推移を観察した成績では、かなり大量の投与にもかかわらず多量の分泌物により、薬剤の効果が減弱されるため腔を無菌化することは困難であつたが、経過中より沃度係数や角化度は或る程度上昇が認められ、本剤が腔内容に有利に働いていることは察知出来た。

しかし、頸癌患者においては、腔のほか旁結合織或はリンパ節にも細菌感染を来している場合が少くない。例えば室岡の剔出リンパ節286個についての報告では20個(6.9%)に細菌が証明され、旁結合織の汚染率は45.1%であつたと云い、組織学的に炎症早期像に特に細菌を証明しやすいと云う。著者が12例の子宮頸癌患者について剔出リンパ節及び旁結合織の細菌を血液寒天培養によつて検索したところでは、大部分の症例が術前2~4日間抗生物質が投与されているにもかかわらず骨盤リンパ節75個中5個(6.7%)、旁結合織24例中1例(4.2%)に細菌が証明された。またリンパ節の組織内細菌染色法によれば細菌検出率は更に高く、培養法との併施によつて少くとも生菌は胚中心肥大、洞炎症等の炎症早期の組織像を示すものに多く証明される傾向を認めた。すなわち子宮頸癌患者では旁結合織特に骨盤内リンパ節に細菌が到達し、またその部位に生菌が潜在していることが稀でないことがわかるのであるが、頸癌治療に際してこれが術後感染の原因となり、或は静止状態にあつた病巣が照射により新たに活動を開始することも考えられる上に、前記実験成績にみる如く、抗生物質の腔内応用によつては周囲組織への高濃度分布を期待し得ない状態にあるから、近接照射の際の腔内応用には全身的投与の併用が望ましいと考えられる。

結 論

1. 抗生物質を腔内に応用した場合、濃度は一定しないが血中への移行が証明される。この場合腔壁は内性器のうちで最も高い組織濃度を示す。
2. 血清中の濃度から比較してみると、上部性器への移行は家兎ではやや多いが人体では少い。これは、家兎の場合には直接的な拡散による影響が考えられ、人体では主として、一旦血行に移行した薬剤の間接的分布によることが想像される。
3. 抗生物質の全身的投与(注射・内服)によつては、腔内容中の濃度は低く腔内菌叢を無菌化することは難しい。
4. 従つて、臨床上抗生物質の腔内投与は腔疾患には極めて有利であるが、上部性器に対する組織濃度に期待する際には全身的投与によらねばならぬ。
5. 腔内投与により腔内容は急速に改善されるが、子宮頸癌患者腔に対しては強力な投与を必要とする。
6. 子宮頸癌剔出リンパ節及び旁結合織に細菌を証明する場合は稀でなく、リンパ節では炎症早期のものに生菌が多く検出される傾向がみられる。
7. 子宮頸癌放射線療法に際しては、静止状態にあ

る病巣周囲感染巣を活動性ならしめることも考えられ、特に Co^{60} 近接照射時には抗生物質の腔応用による腔内清浄化は困難である。従つてこの場合には、大量の腔内使用と全身的投与の併用が望ましい。

擲筆に臨み、御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師岩井教授に深甚なる感謝を捧げると共に、御教示を賜つた石井講師並びに皮膚泌尿器科学教室中平助教授に衷心より感謝する。また白川学士及び教室員各位の御助力に深謝する。

文 献

- ①Aber, Farmer a. Doncette: Am. J. Obst. & Gynec. 55:461, 1948.
- ②Ayre, Farreau a. Ayre: Am. J. Obst. & Gynec. 60: 798, 1950.
- ③赤須・手島: 産と婦 20: 202, 1955 (昭30).
- ④荒井・木戸・岩下・青木: 産と婦 21: 12, 46, 1954 (昭29).
- ⑤青河・岡村・今西: 産婦人科世界 8: 1299, 1956 (昭31).
- ⑥荏原・太田・中沢: 日産婦誌 7: 222, 1955 (昭30).
- ⑦遠藤: 産と婦 21: 649, 1954 (昭29).
- ⑧藤井・張・西平: 日本化学療法学会誌 6: 5, 1958 (昭33).
- ⑨Greenblatt a. West: J. M. A. Georgia 38: 350, 1949.
- ⑩Greenblatt: Am. J. Obst. & Gynec. 62: 2, 423, 1953.
- ⑪Greenblatt, William a. Augusta: Am. J. Obst. & Gynec. 61: 423, 1951.
- ⑫Greene: Antibiot. a. Chem. 2: 119, 1952.
- ⑬Goldberger, Walter a. Lapid: Am. J. Obst. & Gynec. 62: 669, 1951.
- ⑭原田: 日産婦誌 33: 955, 1938 (昭13).
- ⑮原田: 日産婦誌 5: 1: 40, 1953 (昭28).
- ⑯挾間: 森永薬報 46号, 1953 (昭28).
- ⑰岩田・大倉: 治療処方 19: 1830, 1938 (昭13).
- ⑱石井・高橋・白川: 産と婦 25: 355, 1958 (昭33).
- ⑲伊藤: 産婦人科世界 7: 1330, 1955 (昭30).
- ⑳河崎: 森永薬報 44号, 1952 (昭27).
- ㉑河原: 日産婦誌 3: 1, 1, 1951 (昭26).
- ㉒Kistner a. Duncan: Ob. a. Gyn. 4: 155, 1954.
- ㉓小島・鳥居・川上: J. Antibiotics 4: B, 50, 1951 (昭26).
- ㉔Lang, Rakoff a. Sholes: Ob. a. Gyn. 2: 527, 1953.
- ㉕丸山・松田: 東京女医誌 8: 513, 1938 (昭13).
- ㉖Mack: Am. J. Obst. & Gynec. 45: 402, 1943.
- ㉗真柄: 日産婦誌 3: 7, 341, 1951 (昭26).
- ㉘御園生・山下・中村・本橋: 臨産産 5: 477, 1951 (昭26).
- ㉙室岡: 日産婦誌 3: 10, 447, 1951 (昭26).
- ㉚室岡: 日産婦誌 4: 9, 731, 1952 (昭27).
- ㉛中山: 日産婦誌 6: 1481, 1954 (昭29).
- ㉜長尾: 産婦人科世界 5: 59, 1953 (昭28).
- ㉝野嶽・田中・中山: 産婦人科実際 3: 173, 1954 (昭29).
- ㉞野村・芝原・斎藤: 産と婦 24: 636, 1957 (昭32).

㉔小名木：日婦誌 35：740, 1940 (昭15). ㉕小名木：東大産婦同窓月報 30号, 3, 1939 (昭14). ㉖大久保・古川・藤本：J. Antibiotics, 6：B, 40, 1953 (昭28). ㉗大久保・藤本・星崎：J. Antibiotics 7：B, 287, 1954 (昭29). ㉘緒方・太田：産婦人科世界 10：407, 1958 (昭33). ㉙Rock, Baker a. Acon：Science 105：13, 1947. ㉚Schudmack a. Hesseltine：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 65：15, 1947. ㉛Schudmack a. Hesseltine：Am. J.

Obst. & Gynec. 62：669, 1951. ㉜篠塚：産婦人科世界 7：734, 1955 (昭30). ㉝白木・清水：子宮頸癌のレントゲン・ラジウム療法, 医学書院 (昭32). ㉞高田・吉本・山野井・高山：臨産 9：986, 1955 (昭30). ㉟鳥居：ペニシリン 2：714, 719, 1949 (昭24). ㊱Vay, Laird, Flanagan a. Sprunt：Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 72：624, 1949. ㊲和田：産と婦 5：692, 1937 (昭12).